

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ラピアクタ点滴用バッグ 300mg、同点滴用バイアル 150mg

[一 般 名] ペラミビル水和物

[申 請 者] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 2 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 8 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は平成 30 年 1 月 12 日までとされた。

[承 認 条 件]

1. 本薬の安全性及び有効性を確認するために、使用実態を踏まえた適切な製造販売後調査を行うこと。
2. インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報については、随時、規制当局に報告すること。

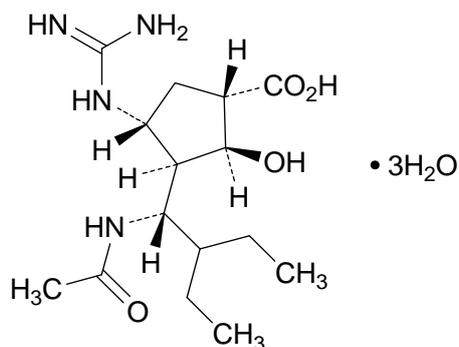
審査報告書

平成 22 年 8 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
 ②ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
- [一 般 名] ペラミビル水和物
- [申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 22 年 2 月 15 日
- [剤 型 ・ 含 量] ①1 バッグ中にペラミビル水和物 349.4mg (ペラミビルとして 300mg) 含有する注射剤
 ②1 バイアル中にペラミビル水和物 174.7mg (ペラミビルとして 150mg) 含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [化 学 構 造]



分子式 : C₁₅H₂₈N₄O₄ • 3H₂O

分子量 : 382.45

化学名 :
(日本名)

(1S,2S,3R,4R)-3-[(1S)-1-(アセチルアミノ)-2-エチルブチル]-
4-グアニジノ-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 三水和物

(英名)

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(1*S*)-1-(acetylamino)-2-ethylbutyl]-
4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 8 月 10 日作成

[販 売 名] ①ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
 ②ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
[一 般 名] ペラミビル水和物
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 2 月 15 日
[審査結果]

機構は、提出された資料に基づき審査を行った結果、本剤の小児に対する有効性及び安全性について以下のとおり判断した。

本剤の小児臨床試験は新型インフルエンザウイルス A (H1N1) の世界的な流行下に計画されたという状況を踏まえると、非盲検非対照試験として実施されたことはやむを得ないとする。また、小児臨床試験成績のみでは、小児に対する本剤の有効性を明確に判断することはできないものの、①本剤の成人に対する有効性は確認されていること、②小児のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤 10mg/kg 投与時の血漿中ペラミビル濃度は成人に対する本剤 300mg 及び 600mg 投与時の血漿中ペラミビル濃度の範囲内であることが確認されたこと、③小児臨床試験成績を総合的に判断すると、本剤の小児インフルエンザウイルス感染症に対する有効性は期待できると考える。

安全性については、許容可能であるとするものの、成人に比べて好中球数減少の発現率が高かったこと及び小児で異常行動の発現が認められたことから、製造販売後には、引き続き注意が必要と考える。

なお、本剤は海外で承認されておらず、また小児臨床試験での検討例数は、100 例程度であったこと、ウイルスが同定された症例は、すべて新型インフルエンザウイルス A (H1N1) であったことから、小児に対する本剤の安全性及び新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 以外のウイルスに対する有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

[用法・用量]

成人：通常、ペラミビルとして 300mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600mg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

小児:通常、ペラミビルとして1日1回10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注するが、
症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は、1回量として600mgまでとする。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 22 年 7 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ラピアクタ点滴用バッグ 300mg ②ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
[一 般 名]	ペラミビル水和物
[申 請 者]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 2 月 15 日
[剤型・含量]	① 1 バッグ中にペラミビル水和物 349.4mg (ペラミビルとして 300mg) 含有する注射剤 ② 1 バイアル中にペラミビル水和物 174.7mg (ペラミビルとして 150mg) 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
[申請時用法・用量]	成人： <u>通常、ペラミビルとして 300mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。</u> 合併症等により重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600mg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。 なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。 小児： <u>通常、ペラミビルとして 1 日 1 回 10mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。</u> <u>投与量の上限は、1 回量として 600mg までとする。</u> <u>なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。</u>

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ペラミビル水和物（以下、本薬）は、BioCryst PHARMACEUTICALS, INC.（以下、米国 BioCryst 社）により創製された抗インフルエンザ薬であり、A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（NA）を選択的に阻害することにより、感染細胞からのウイルスの遊離を阻害し、間接的にウイルスの増殖を抑制するとされている。本邦では、2010 年 1 月に承認を取得しており、成人に対する用法・用量が設定されている。

インフルエンザウイルス感染症では肺炎などの二次感染を併発することがあり、また、特に小児ではインフルエンザ脳炎・脳症などの重篤な合併症を引き起こし易いとされている。国内で承認されている薬剤のうち、アマンタジン塩酸塩では小児の用法・用量が設定されておらず、ザナミビル水和物では、低年齢の小児は吸入服用が難しいとされている。また、オセルタミビルリン酸塩では、因果関係は不明であるものの、未成年患者において服用後の異常行動の発現が認められ、転落等の事故に至った事例が報告されていることから、未成年患者に対する使用に関して注意喚起¹がなされている。

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg、同バイアル 150mg（以下、本剤）は点滴静注製剤であることから、服薬コンプライアンス低下の懸念がなく、経口剤又は吸入剤投与が困難な低年齢の小児にも投与可能な薬剤である。

今回の開発が行われた 2009/10 年シーズンは、2009 年 4 月にアメリカ大陸において発生が確認された新型インフルエンザウイルス A (H1N1) [以下、新型インフルエンザウイルス A (H1N1)] 感染症が世界的に流行し、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症による小児の重症例及び死亡例が相次いで報告されるなど、抗インフルエンザ薬を取り巻く状況が大きく変化していた。このような状況の下、経口又は吸入投与が困難な重症例に対しては、点滴静注製剤である本剤のニーズは高いとされ、早急な開発が望まれていた中で、小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験（以下、小児臨床試験）が計画・実施され、今般、小児の用法・用量を追加する承認申請がなされた。

なお、海外においては、成人インフルエンザウイルス感染症を対象とした臨床試験が 2 試験²、小児インフルエンザウイルス感染症を対象とした臨床試験が 2 試験³実施中であり、2010 年 7 月現在、本剤は承認されていない。

2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、小児臨床試験において臨床分離された株 [新型インフルエンザウイルス A (H1N1)] に対するペラミビル及び他の抗インフルエンザ薬の抗ウイルス活性、並びに新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 以外の小児から臨床分離されたウイルス型・亜型に対するペラミビルの抗ウイルス活性等の情報について説明を求めた。

¹ 「タミフルカプセル 75」及び「タミフルドライシロップ 3%」の添付文書の警告欄には、「10 歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。」との注意喚起がなされている。

² 米国 BioCryst 社が実施中の第Ⅲ相試験 (BCX1812-301 及び BCX1812-303 試験)

³ 米国で Collaborative Antiviral Study Group (CASG) が実施中の臨床試験 (DMID-0036 及び DMID-0064 試験)

申請者は、以下のとおり回答した。小児臨床試験におけるスクリーニング時にウイルス検査でウイルスが分離・亜型が同定された症例は全て新型インフルエンザウイルス A (H1N1) であった。各被験薬の抗ウイルス活性は以下のとおりである。

**小児臨床試験で臨床分離された新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 株に対するの NA 阻害活性
[Intent-To-Treat-Infected (ITTI)]**

薬剤	例数*	IC ₅₀ (nmol/L)				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ペラミビル	105	0.3619	0.0412	0.281	0.3510	0.483
オセルタミビルカルボン酸	105	0.5377	0.1215	0.418	0.5170	1.362
ザナミビル水和物	105	1.0603	0.1078	0.820	1.0420	1.526

IC₅₀: 50%阻害濃度

* スクリーニング時にウイルス検査でウイルスが分離された症例を対象とした。

また、2007～2009年に大阪府公衆衛生研究所より臨床分離された A (H1、H3) 型インフルエンザウイルス株を、宿主の患者の年齢により、小児由来、成人由来に分類し、抗ウイルス活性を測定した結果は、以下のとおりであった。なお、B 型インフルエンザウイルスでの小児由来と成人由来ウイルス株に対するペラミビルの抗ウイルス活性を比較検討した報告はない。

ウイルス	亜型	N	IC ₅₀ (nM)					
			ペラミビル		オセルタミビル カルボン酸塩		ザナミビル水和物	
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
小児由来臨床分離株	H1	6	0.64	0.27	1.16	0.50	1.92	0.74
	H3	11	0.74	0.19	0.48	0.14	1.83	0.41
成人由来臨床分離株	H1	6	0.47	0.10	0.76	0.16	1.36	0.39
	H3	12	0.76	0.15	0.49	0.11	1.84	0.32

機構は、小児由来の新型インフルエンザウイルス A (H1N1) に対するペラミビルの抗ウイルス活性は期待できると考える。また、限られた検討ではあるものの、小児由来と成人由来の A (H1、H3) 型インフルエンザウイルス株におけるペラミビルの抗ウイルス活性に大きな違いはないことを確認した。ただし、小児由来の B 型インフルエンザウイルスに対する検討はなされていないこと、小児臨床試験で分離・同定された株は新型インフルエンザウイルス A (H1N1) のみであったことから、製造販売後には、小児由来の他のインフルエンザウイルス型・亜型に対する抗ウイルス活性及び有効性に関する情報を収集する必要があると考える。なお、臨床的な有効性については、「4 (iii) <審査の概略> (1) 1) ②インフルエンザウイルス型別の有効性について」の項で議論したいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

各臨床試験にはペラミビル水和物が使用されているが、本項においては、ペラミビル換算量として記載する。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、小児臨床試験における血漿中ペラミビル濃度の測定には、LC/MS/MS（液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計）による定量法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、日本人小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内臨床試験が1試験提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(2) 健康成人における検討

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 患者における検討

1) 小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.2-01：■18T0633 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人小児のインフルエンザウイルス感染症患者（満28日以上16歳未満）115例⁴（薬物動態解析対象症例）を対象に、本剤10mg/kg（体重60kg以上は600mg）を1日1回、1～5日間⁵点滴静注時の薬物動態が検討された。点滴時間は15～60分間、採血は投与1日目の点滴終了直前に1回、及び投与終了後30分以降2日目（2日目に投与が行われた場合は投与直前）までの間に少なくとも1回（更に可能な患者では1～2回）とされ、小児患者115例（0～1歳：12例、2～5歳：19例、6～15歳：84例）から299ポイントの血漿中濃度データが得られた。外れ値を示した1例2ポイント⁶の血漿中濃度データを除いた297ポイントの血漿中濃度データを用いて、全身クリアランス（CL）、セントラルコンパートメントの分布容積（ V_1 ）及びコンパートメント間の移行速度定数（ k_{12} 及び k_{21} 、 k_{13} 及び k_{31} ）を基本パラメータとする3コンパートメントモデル⁷によるポピュレーション薬物動態解析（PPK解析、NONMEM ver.VI）が行われた。解析の結果、

⁴ 登録症例117例から2例（点滴中に液漏れを起こした症例、点滴を中断した症例）を除く115例（0～1歳12例、2～5歳19例、6～15歳84例）

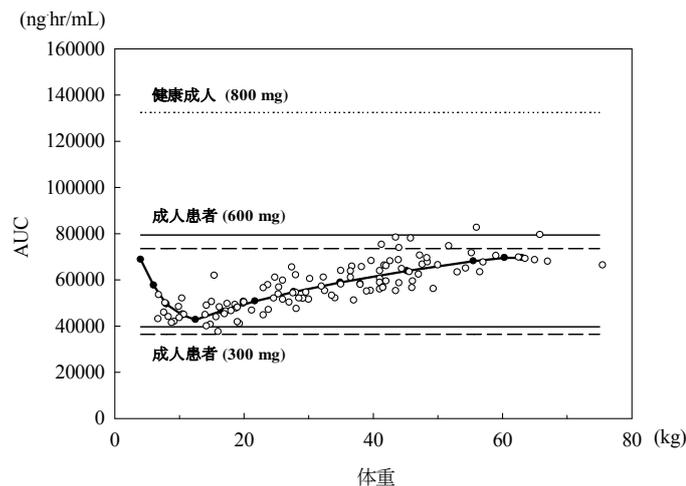
⁵ 本試験における実投与日数は1日（105例）又は2日（10例）であり、3～5日の投与はなかった。

⁶ 当該症例の血漿中濃度測定ポイント計4ポイントのうち、点滴時間終了後0.51時間値（5110ng/mL）及び2.43時間値（17900ng/mL）の2ポイントが外れ値とされた。当該症例と小児臨床試験の患者集団の背景因子（点滴時間、年齢、体重、体表面積、血清クレアチニン値（Scr）、クレアチニククリアランス（CLcr；Schwartz式による算出））に相違は認められず、外れ値が認められた明確な要因は不明であるものの、外れ値による安全性等の評価への影響は確認されなかったと申請者は説明している。

⁷ 最終モデルの頑健性はブートストラップ法（5000回）により確認された。

体重が CL 及び V_1 の変動要因であることが明らかとなった⁸。また、ペラミビルは主に糸球体濾過により腎排泄されることから、2歳未満⁹を対象に、体重に加えて CL に対する腎機能 (GFR) の成熟度 (Maturation Factor; MF) を変動要因候補とするモデルの検討が行われ、MF は CL の有意¹⁰な変動要因であることが確認された。

小児患者と成人患者の薬物動態比較について、日本人小児患者における本剤 10mg/kg (体重 60kg 以上は 600mg) 単回投与時の血漿中濃度は、日本人成人患者における本剤 300mg 及び 600mg 単回投与時 [季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (■22T0621 試験) (以下、国内第Ⅱ相試験) 及び季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (■15T0631 試験) (以下、国際共同第Ⅲ相試験)] の血漿中濃度の範囲内であり、日本人健康成人に本剤 800mg を単回投与時の平均血漿中濃度 [国内第Ⅰ相高用量試験 (■14T0612 試験) (以下、国内第Ⅰ相高用量試験)] を上回ることにはなかった¹¹。また、薬物動態パラメータ [血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (C_{max})] と体重との関係について、日本人小児患者の最終モデルでの母集団平均パラメータによる予測値及び個々の薬物動態パラメータのベイジアン推定値と体重との関係は、下図のとおりであった。



○: 日本人小児患者の最終モデルでのベイジアン推定値

●: 日本人小児患者の最終モデルでの母集団平均パラメータによる予測値

破線: 国内第Ⅱ相試験 日本人成人患者における本剤 300mg 及び 600 mg 投与時のベイジアン推定値の中央値

実線: 国際共同第Ⅲ相試験 日本人成人患者における本剤 300 mg 及び 600 mg 投与時のベイジアン推定値の中央値

点線: 国内第Ⅰ相高用量試験 日本人健康成人における本剤 800 mg 単回投与時の算術平均値

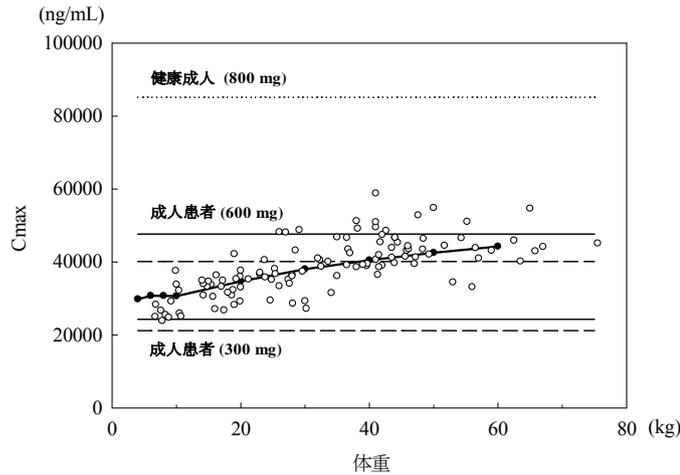
日本人小児患者における AUC のベイジアン推定値及び母集団平均パラメータによる予測値と体重との関係

⁸ その他の背景因子 (年齢、身長、体表面積、血清クレアチニン濃度) について、申請者は、体重との相関性が高かったこと、体重を変動要因としたモデルにより小児の血漿中濃度推移を適切に説明できたことから、これらの患者背景 (体重以外) による変動要因の検討は行わなかったと説明している。

⁹ MF は生後 1、3、6 カ月及び 1 歳で各々 0.4、0.6、0.75 及び 0.9 であり、2 歳では 0.98 とほぼ成人と同等 (1.73m²あたりの GFR) になることから、変動要因の検討では対象を「2 歳未満」に設定したとされている。

¹⁰ モデルの有意性は $-2 \ln \text{ld}(-2 \text{ fold log likelihood difference or the difference of OBJ}) < -3.84 (p < 0.05)$ で判定。

¹¹ 外れ値と判断された 1 例 1 ポイント (点滴終了後 2.43 時間値: 17900ng/mL) を除く。



○: 日本人小児患者の最終モデルでのベイジアン推定値
 ●: 日本人小児患者の最終モデルでの母集団平均パラメータによる予測値
 破線: 国内第Ⅱ相試験 日本人成人患者における本剤 300mg 及び 600 mg 投与時のベイジアン推定値の中央値
 実線: 国際共同第Ⅲ相試験 日本人成人患者における本剤 300mg 及び 600 mg 投与時のベイジアン推定値の中央値
 点線: 国内第Ⅰ相高用量試験 日本人健康成人における本剤 800 mg 単回投与時の算術平均値

日本人小児患者における C_{max} のベイジアン推定値及び母集団平均パラメータによる予測値と体重との関係

また、1歳未満の低月齢患者における薬物動態パラメータについて、腎機能（GFR）の成熟度（MF）を考慮して体重別に薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max} ）を予測した結果、体重 4kg（1カ月齢に相当）及び 6kg（3カ月齢に相当）の日本人小児患者における AUC 並びに C_{max} （中央値）は、体重 4kg 例で各々 68782 ng・hr/mL 並びに 29817ng/mL、体重 6kg 例で 57688ng・hr/mL 並びに 30744ng/mL であり、これらの低月齢患者においても曝露量は成人患者における本剤 600mg 投与時¹²の AUC（73592～79446ng・hr/mL）及び C_{max} （40163～47694ng/mL）を上回らないものと推察されている。

(4) 内因性要因の検討

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(5) 薬物相互作用の検討

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(6) 薬力学試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 曝露量（ C_{max} ）と安全性との関連について

¹² 国内第Ⅱ相試験（■22T0621 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（■15T0631 試験）におけるベイジアン推定値の中央値

機構は、 C_{max} のベイジアン推定値が日本人成人患者 600mg 投与時の推定値（中央値）を上回った症例について、各被験者背景の違いを踏まえて、曝露量（ C_{max} ）の上昇が安全性に影響を及ぼす可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。小児臨床試験において、成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における本剤 600 mg 投与時の C_{max} のベイジアン推定値の中央値（47694ng/mL）を上回った患者（13 例）は、いずれも 6～15 歳の年齢層であったことから、当該患者（13 例）と小児 6～15 歳群の全 84 例における C_{max} 、点滴時間、CL、分布容積（ V_1 ）及び患者背景（年齢、身長、体重、体表面積、Scr、CLcr）の相違の有無を確認した。その結果、当該患者（13 例）の CL、 V_1 及び患者背景の平均値は小児 6～15 歳群の平均値と類似していた。一方、当該患者（13 例）の点滴時間の平均値（最小値～最大値）は 0.38（0.28～0.42）時間であり、小児 6～15 歳群 [0.59（0.28～1.30）時間] と比較して短かったことから、当該患者で C_{max} が高値を示した理由として、点滴時間の相違が考えられた。なお、本試験の日本人小児患者における C_{max} のベイジアン推定値（最小値～最大値：48132～58835ng/mL）は、日本人成人患者における本剤 600 mg 投与時の C_{max} のベイジアン推定値の範囲（国内第Ⅱ相試験：25636～59085ng/mL、国際共同第Ⅲ相試験：32689～71996ng/mL）内であり、また、当該患者で「本剤と関連あるかもしれない」と判断された有害事象は、好中球数減少 2 例、皮膚炎 1 例及び嘔吐・下痢 1 例の計 4 例であり、小児 6～15 歳群との間に特段の違いは認められていないことから、通常用法・用量（本剤 10mg/kg）での C_{max} 上昇の範囲では安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

(2) 年齢と曝露量との関係について

機構は、体重と曝露量との関係に加え、年齢と曝露量との関係についても確認を行った。その結果、日本人小児患者（満 28 日以上 16 歳未満）に本剤 10mg/kg（体重 60kg 以上は 600mg）を投与した際の曝露量（AUC 及び C_{max} ）は、いずれの年齢層においても、日本人成人患者における本剤 300mg 及び 600mg 投与時（国内第Ⅱ相及び国際共同第Ⅲ相試験）の曝露量の範囲内であり、日本人健康成人における本剤 800mg 単回投与時（国内第Ⅰ相高用量試験）の曝露量を下回るものであった。したがって、曝露量の観点からは、小児患者に対する本剤 10mg/kg の投与量で有効性及び安全性上の特段の懸念はないものとする。ただし、海外においては小児患者（18 歳未満の男性及び女性）を対象とした臨床試験（DMID-0064 試験）¹³が実施中であり、今後、新たな知見（国内で製造販売後に得られる情報も含む）が得られた際には、医療現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

¹³ 本試験では年齢に応じた投与量の設定がなされており、7 歳以上 18 歳未満：10mg/kg、1 歳以上 7 歳未満：12mg/kg、4 カ月～6 カ月：10mg/kg、2 カ月～3 カ月：8mg/kg、0 カ月～1 カ月：6mg/kg とされている（最大投与量 600mg）。また、腎機能障害が認められる患者には CLcr に応じて投与量が設定され、CLcr=31～50mL/min：設定の 25%、CLcr=10～30mL/min：設定の 17%、CLcr<10mL/min 又は血液透析：設定の 2.5%とされている。

今回の申請に際し、評価資料として、小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内臨床試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 臨床薬理試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(2) 第Ⅱ相試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 第Ⅲ相試験

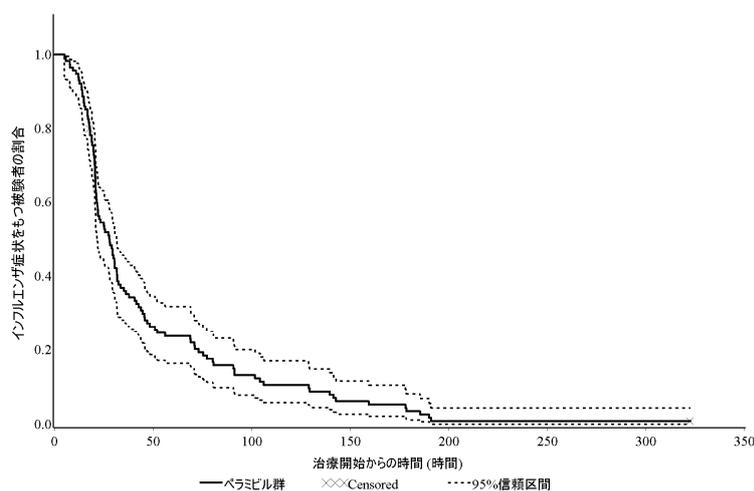
1) 小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.2-01 : ■18T0633 試験<20■年■月~20■年■月>)

満 28 日以上 16 歳未満の日本人小児のインフルエンザウイルス感染症患者 [目標症例数 : 100 例 (6 歳以上の症例は 80 例を上限)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 34 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 10mg/kg を 1 日 1 回、1~5 日間¹⁴点滴静注とされた。

本試験に組み入れられた 117 例全例が安全性解析対象集団とされ、うち 2 例 (有効性評価項目未観察例) を除いた 115 例が ITTI とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間¹⁵の中央値 (95%信頼区間) は、27.9 時間 (21.7、31.7) であった。また、インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。



インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)

¹⁴ 2 日目以降の投与は、各 visit の診察時点での以下の投与基準のいずれかを満たした場合に可能とした。

【2 日目以降の投与基準】①体温が 38.0℃ 以上の場合、②臨床症状から治験責任 (分担) 医師が投与を必要と判断した場合

¹⁵ インフルエンザ症状が消失するまでの時間とされ、インフルエンザ症状は以下の①及び②を満たした時点とし、その状態が少なくとも 21.5 時間持続していることとされた。①患者日記で「咳」及び「鼻水・鼻づまり」のいずれもが「0 : なし」又は「1 : 軽症」、②体温 (腋窩温) が 37.5℃ 未満

安全性について、有害事象は、62.4% (73/117 例) に認められ、副作用は、29.1% (34/117 例) に認められた。1%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

1%以上の発現が認められた有害事象

器官別大分類	基本語	発現率
胃腸障害	下痢	16.2% (19/117 例)
	嘔吐	9.4% (11/117 例)
	腹痛	2.6% (3/117 例)
	悪心	1.7% (2/117 例)
臨床検査	好中球数減少	21.4% (25/117 例)
	好酸球数増加	7.7% (9/117 例)
	尿中ケトン体陽性	3.4% (4/117 例)
	白血球数減少	3.4% (4/117 例)
	総蛋白減少	2.6% (3/117 例)
精神障害	異常行動	2.6% (3/117 例)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	1.7% (2/117 例)

発現率 (%) : 発現例数/対象例数×100

1%以上の発現が認められた副作用

器官別大分類	基本語	発現率
胃腸障害	下痢	10.3% (12/117 例)
	嘔吐	5.1% (6/117 例)
	悪心	1.7% (2/117 例)
臨床検査	好中球数減少	9.4% (11/117 例)
	好酸球数増加	3.4% (4/117 例)
	白血球数減少	1.7% (2/117 例)

発現率 (%) : 発現例数/対象例数×100

投与中止に至った有害事象は、2例2件（インフルエンザ性肺炎及び肺炎が各1件）に認められた。また、重篤な有害事象は、2例3件（インフルエンザ性肺炎、肺炎及び脳症が各1件）に認められたが、いずれも転帰は回復であり、治験薬との因果関係は否定されている。死亡例は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本剤の小児臨床試験は非盲検非対照試験として実施されたが、抗インフルエンザ薬の有効性評価の観点からは、比較対照試験として実施すべきであったと考える。しかしながら、①本剤の小児臨床試験は新型インフルエンザウイルス A (H1N1) の世界的流行下に計画され、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症による小児の重症例及び死亡例が相次いで報告されるなど、抗インフルエンザ薬を取り巻く状況が大きく変化しており、このような状況の下、経口又は吸入投与が困難な重症例に対しては、点滴静注製剤である本剤のニーズは高く、小児に対する早急な開発が望まれていたこと、②そのような状況下では、プラセボ対照比較試験の実施は極めて困難であると考えられたこと、及び③本剤は抗インフルエンザ薬として初めての点滴静注製剤であり、本剤の臨床的意義は、経口又は吸入剤である既存の抗インフルエンザ薬の投与が困難な重症例においても投与が可能である点にあり、①の状況において、経口又は吸入投与が困難な重症例の組入れが困難

となるデザインでの試験実施が難しいと予測されたことから、小児臨床試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得なかったものとする。

以上の状況を踏まえた上で、機構は、以下のとおり考える。

非盲検非対照試験である小児臨床試験のみからでは、小児における本剤の有効性を明確に判断することはできていないものの、①成人のインフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性は確認されていること、②小児のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤 10mg/kg 投与時の血漿中ペラミビル濃度は成人に対する本剤 300mg 及び 600mg 投与時の血漿中ペラミビル濃度の範囲内であったことが確認されたこと（4. (ii) (3) 1) 小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内臨床試験の項、参照）、③今回実施された小児臨床試験成績を総合的に判断し、小児のインフルエンザウイルス感染症における本剤 10mg/kg 単回投与の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 有効性の評価について

① 本剤の有効性について

申請者は、小児臨床試験における本剤の有効性について、以下のとおり説明した。

主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間は下表のとおりである。

インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

	全例	28日～<2歳	2～<6歳	6～<12歳	12～<16歳
例数	115	12	20	46	37
中央値 (時間)	27.9	31.0	26.4	25.6	29.1
95%信頼区間	21.7、31.7	20.8、50.9	17.8、68.9	20.8、31.7	20.9、36.3

全例でのインフルエンザ罹病期間の中央値 (95%信頼区間) は 27.9 時間 (21.7、31.7) であった。成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験¹⁶では、本剤 300mg 群のインフルエンザ罹病期間の中央値がプラセボ群と比較して有意に短く (本剤 300mg 群 : 59.1 時間、プラセボ群 : 81.8 時間、 $p=0.0046$)、本剤 300mg 群のインフルエンザ罹病期間の中央値 (95%信頼区間) は 59.1 時間 (50.9、72.4) であり、本成績を参考にした場合、小児のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の治療効果が認められたと考える。また、オセルタミビルリン酸塩の小児のインフルエンザウイルス感染症患者 (1～12 歳) を対象とした臨床試験¹⁷では、インフルエンザ罹病期間の中央値 (95%信頼区間) が 72.5 時間 (52.6、113.3) であり、ザナミビル水和物の小児のインフルエンザウイルス感染症患者 (5～15 歳) を対象とした臨床試験¹⁸では、インフルエンザ主要症状が軽減するまでの所要日数が 4.0 日であり、これらの成績を参考にした場合でも、小児インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の治療効果が確認されたと考える。

¹⁶ 季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした本剤のプラセボ対照試験 (■22T0621 試験)

¹⁷ 「タミフルドライシロップ 3%」申請資料

¹⁸ 「リレンザ」申請資料

機構は、成人を対象とした臨床試験におけるインフルエンザ罹病期間の中央値（国内第Ⅱ相試験：59.1時間、国際共同第Ⅲ相試験：78.0時間）と比較して、小児臨床試験のインフルエンザ罹病期間の中央値（27.9時間）が短い結果となった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。成人と比較して小児でインフルエンザ罹病期間が短くなった要因について、i) インフルエンザ罹病期間の定義の違い、ii) インフルエンザウイルス感染症の臨床経過における成人と小児との違い、iii) 臨床試験に組み入れられた患者の重症度の違い、iv) 季節性インフルエンザと新型インフルエンザの臨床経過の違いの観点から以下のとおり検討した。その結果、組み入れ時の患者の重症度が成人を対象とした臨床試験よりも小児臨床試験で低く、その影響がインフルエンザ罹病期間を短くした一因と推察されるものの、成人を対象とした臨床試験と小児臨床試験の差異の全てを説明できる要因の特定には至らなかった。

i) インフルエンザ罹病期間の定義の違い

小児臨床試験の「インフルエンザ罹病期間」は、患者本人又は代諾者でも客観的評価が可能な「咳」、「鼻水・鼻づまり」及び体温に基づいて算出した（以下、2症状及び体温に基づく罹病期間）。一方、成人を対象とした臨床試験の「インフルエンザ罹病期間」は「咳」、「喉の痛み」、「鼻づまり」、「頭痛」、「熱っぽさ又は悪寒」、「筋肉又は関節の痛み」及び「疲労感」の7症状に基づいて算出した（以下、7症状に基づく罹病期間）。

小児臨床試験においてインフルエンザ7症状の重症度評価が可能であった63例を対象に、「2症状及び体温に基づく罹病期間」及び「7症状に基づく罹病期間」を算出した結果、両指標の中央値（95%信頼区間）は各々25.6時間（20.9, 32.4）及び30.5時間（22.6, 45.8）であり、大きな違いは認められなかった。また、成人を対象とした国内第Ⅱ相試験のデータを用いて「2症状及び体温に基づく罹病期間」及び「7症状に基づく罹病期間」を算出した結果、小児臨床試験と同様、両指標に大きな違いは認められなかった（下表参照）。

「2症状及び体温に基づく罹病期間」と「7症状に基づく罹病期間」の比較

		小児臨床試験 N=63 ^{a)}	成人を対象とした国内第Ⅱ相試験		
			本剤 300 mg 群 N=99	本剤 600 mg 群 N=97	プラセボ群 N=100
2症状 ^{b)} 及び体温に基づく罹病期間（時間）	中央値	25.6	51.4	56.1	81.8
	95%信頼区間	20.9, 32.4	42.5, 59.1	49.9, 61.8	66.0, 101.5
7症状 ^{c)} に基づく罹病期間（時間）	中央値	30.5	59.1	59.9	81.8
	95%信頼区間	22.6, 45.8	50.9, 72.4	54.4, 68.1	68.0, 101.5

a) 有効性解析対象集団（ITTI）115例のうち、インフルエンザ7症状の重症度評価が可能であった症例

b) 呼吸器症状（「咳」及び「鼻水・鼻づまり」）

c) 呼吸器症状（「咳」、「喉の痛み」、「鼻づまり」）及び全身症状（「頭痛」、「熱っぽさ又は悪寒」、「筋肉又は関節の痛み」、「疲労感」）

以上より、インフルエンザ罹病期間の定義の違いにより成人と小児のインフルエンザ罹病期間に差異が生じた可能性は低いと考える。

ii) インフルエンザウイルス感染症の臨床経過における成人と小児との違い

インフルエンザウイルス感染症の臨床経過を成人と小児とで比較するため、成人を対象とした国内第Ⅱ相試験と小児臨床試験のインフルエンザ症状合計スコアの推移及び体温の経時推移を用いて検討した結果、成人と小児のいずれにおいても、治験薬の投与直後（感染初期）に症状が最も強く、体温も高かったものの、それ以降は両指標共に再増悪することなく速やかに改善したことから、インフルエンザウイルス感染症の臨床経過は成人と小児で大きく異ならないと考える。

iii) 臨床試験に組み入れられた患者の重症度の違い

本剤投与開始前におけるインフルエンザ7症状の合計スコアの平均値は、小児臨床試験で10.0点¹⁹、成人を対象とした国内第Ⅱ相試験で11.8点、国際共同第Ⅲ相試験で12.5点であり、小児臨床試験では合計スコアが低かった。また、成人を対象とした臨床試験におけるインフルエンザ罹病期間を解析した際、全体として「投与前のインフルエンザ7症状の合計スコア」が高いほどインフルエンザ罹病期間が長くなる傾向が認められ、オセルタミビルリン酸塩の臨床試験¹⁷でも同様の傾向が認められている。投与開始前の7症状の合計スコアがインフルエンザ罹病期間に与える影響について、本剤の成人を対象とした国内第Ⅱ相試験成績を用いて検討した結果、投与前の7症状の合計スコアが1点高くなることによりハザード比が1.104になると推定された。したがって、本剤300mg群のインフルエンザ罹病期間の中央値が59.1時間であっても、投与開始前の7症状の合計スコアが1点低い場合にはインフルエンザ罹病期間は53.5時間 [インフルエンザ罹病期間の中央値 (59.1時間) /ハザード比 (1.104)] になると想定され、1点の違いがインフルエンザ罹病期間の5~6時間程度の変動要因になると推察された。

以上より、試験組み入れ時の患者の重症度が成人を対象とした臨床試験よりも小児臨床試験で低かったことがインフルエンザ罹病期間を短くした一因として推察されたものの、成人を対象とした臨床試験と小児臨床試験におけるインフルエンザ罹病期間の差異の全てを説明できる要因ではないと考える。

iv) 季節性インフルエンザウイルス感染症と新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症の臨床経過の違い

小児臨床試験実施当時 (20■年■月~20■年■月) では、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) が流行しており、スクリーニング時にウイルス検査でウイルスが分離・亜型が同定された症例は全て新型インフルエンザウイルス A (H1N1) であった。

新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症の各症状について臨床経過を報告した論文は少なく、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症患者でのインフルエンザ罹病期間に関する情報は得られていない(2010年4月7日時点)。新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症患者の無治療群における発熱期間が観察された臨床研究報告²⁰では、無治療群の発熱期間は2.8日であり、オセルタミビルリン酸塩の申請時に提出された臨床試験¹⁷のプラセボ群の発熱期間(64.6~79.6時間)と同程度であった。したがって、季節性インフルエンザウイルス感染症と新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症とで発熱期間に大きな違いはないこ

¹⁹ ITTI 集団 115 例のうち、インフルエンザ 7 症状の重症度評価が可能であった 63 例を対象

²⁰ Chest. 2010; 137: 759-768

とから、臨床経過の違いによって成人と小児のインフルエンザ罹病期間に差異が生じた可能性は低いと考えられる。

機構は、小児臨床試験におけるインフルエンザ罹病期間の中央値が 27.9 時間であり、成人と比較して明らかに短かった理由について、様々な観点から確認した結果、組み入れ時の重症度が成人を対象とした臨床試験より低かったことが一因となった可能性は考えらるものの、その他の原因については不明であるとする。

② インフルエンザウイルス型別の有効性について

機構は、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 以外のインフルエンザウイルス型・亜型に対する本剤の有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。小児臨床試験では、スクリーニング時のウイルス検査でウイルスが分離・亜型が同定された症例は全ての新型インフルエンザウイルス A (H1N1) であったため、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 以外の A (H1N1、H3N2) 及び B 型インフルエンザウイルスに対する有効性は評価できなかった。しかしながら、i) 本剤は抗ウイルス作用により治療効果を発揮する薬剤であること、ii) インフルエンザウイルス感染症において、小児と成人とで分離されるウイルス株の NA 阻害活性に相違はないと考えられること (3.

(i) 薬理試験成績の概要<審査の概略>の項、参照)、iii) 小児臨床試験の結果、小児の血漿中ペラミビルの曝露量レベルは成人で有効性及び安全性が確認されている曝露量の範囲内であることが確認されたことから (4. (ii) (3) 1) 小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内臨床試験の項、参照)、小児の新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 以外の A (H1N1、H3N2) 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する有効性は担保できると考える。

機構は、i) A (H1N1、H3N2) 型及び B 型インフルエンザウイルスに対するペラミビルの抗ウイルス活性は示されていること (初回申請時提出資料)、ii) 限られた検討ではあるものの、小児由来と成人由来のインフルエンザウイルス株に対するペラミビルの抗ウイルス活性は大きく異なること (3. (i) 薬理試験成績の概要<審査の概略>の項、参照)、iii) 小児の血漿中ペラミビルの曝露量は成人で有効性及び安全性が確認されている曝露量の範囲内であったこと (4. (ii) (3) 1) 小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内臨床試験の項、参照) から、小児の新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 以外の A (H1N1、H3N2) 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する有効性は期待できると考える。

ただし、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 以外のインフルエンザウイルス型・亜型による小児インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の臨床的な有効性の情報は得られていないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

③ ペラミビルに対する耐性について

機構は、本剤の製造販売後におけるペラミビル耐性インフルエンザウイルスの発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。製造販売後のペラミビル耐性インフルエンザウイルスの出現の情報については、耐性ウイルスのサーベイランス及び文献検索で確認していく予定である。耐性ウイルスのサーベイランス調査の準備中であること、また文献検索の検索条件の設定を行っているところであるため、現時点においては、情報は得られていない。その他、医療機関等から得られた情報もない。

機構は、他の抗インフルエンザ薬に対する耐性インフルエンザウイルス株の出現が認められており、今後はペラミビル耐性インフルエンザウイルスが発現する可能性は否定できないことから、製造販売後において引き続きペラミビル耐性インフルエンザウイルスに関する情報収集をする必要があると考える。

(2) 安全性について

1) 小児に対する本剤の安全性

成人と小児における本剤の安全性の相違について、申請者は以下のとおり説明した。

小児臨床試験と成人を対象とした臨床試験（国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析）において、いずれかの群で2.5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用を比較した結果は下表に示すとおりである。

いずれかの群で2.5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類 基本語	有害事象		副作用	
	小児 N=117	成人 N=926	小児 N=117	成人 N=926
発現例数	73	521	34	225
発現率	62.4%	56.3%	29.1%	24.3%
胃腸障害				
腹痛	3 (2.6%)	4 (0.4%)	1 (0.9%)	2 (0.2%)
下痢	19 (16.2%)	83 (9.0%)	12 (10.3%)	55 (5.9%)
悪心	2 (1.7%)	25 (2.7%)	2 (1.7%)	15 (1.6%)
嘔吐	11 (9.4%)	11 (1.2%)	6 (5.1%)	6 (0.6%)
臨床検査				
ALT 増加	1 (0.9%)	31 (3.3%)	—	20 (2.2%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.9%)	60 (6.5%)	—	11 (1.2%)
好酸球数増加	9 (7.7%)	2 (0.2%)	4 (3.4%)	—
好中球数減少	25 (21.4%)	78 (8.4%)	11 (9.4%)	24 (2.6%)
総蛋白減少	3 (2.6%)	8 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
白血球数減少	4 (3.4%)	25 (2.7%)	2 (1.7%)	15 (1.6%)
尿中白血球陽性	—	39 (4.2%)	—	10 (1.1%)
単球百分率増加	—	38 (4.1%)	—	—
リンパ球百分率増加	—	28 (3.0%)	—	11 (1.2%)
尿中蛋白陽性	1 (0.9%)	53 (5.7%)	—	24 (2.6%)
尿中ケトン体陽性	4 (3.4%)	9 (1.0%)	—	1 (0.1%)
精神障害				
異常行動	3 (2.6%)	—	1 (0.9%)	—

発現例数（発現率）

小児臨床試験及び成人を対象とした臨床試験における有害事象発現率（95%信頼区間）は各々62.4%（53.0、71.2）及び56.3%（53.0、59.5）、副作用発現率は各々29.1%（21.0、38.2）及び24.3%（21.6、27.2）であり、いずれにおいても顕著な差異は認められなかった。

成人より小児において発現率が高い事象は、下痢、嘔吐、好酸球数増加及び好中球数減少であり、小児臨床試験のみで異常行動が認められた。

下痢及び嘔吐については、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症患者に消化器症状が比較的多く見られるとの報告があり^{21, 22}、小児臨床試験では、安全性解析対象集団 117 例のうち、ウイルスの亜型が特定できた 108 例の全例が当該ウイルスの感染であったことから、本試験で発現した下痢及び嘔吐についても、原疾患に起因する事象である可能性が高い。なお、これらの有害事象のほとんどが軽度で速やかに回復したため、小児への本剤投与による消化器症状発現について、成人と同様に特段の懸念はないと考える。

好酸球数増加については、小児臨床試験で発現した 9 例中 5 例でアレルギー性疾患（気管支喘息等）を合併しており、基礎疾患に起因した事象である可能性が高い。また、高度の好酸球数増加をきたした症例は認められず、小児への本剤投与による好酸球数増加について、成人と同様に特段の懸念はないと考える。

好中球数減少は小児臨床試験で 25 例に発現し、成人を対象とした臨床試験と同様、比較的高頻度に認められた。25 例中 10 例が高度であったものの、追跡不要と判断された 1 例以外は回復又は軽快した。なお、一般に好中球数はウイルス感染時に減少しうるため^{23, 24}、原疾患に起因する事象である可能性が高い。しかし、本剤の影響を完全に否定することはできないため、成人と同様、小児でも好中球数減少の発現に注意する必要があると考える。

異常行動については、抗インフルエンザ薬が未使用であっても、小児患者の 10%程度に発現する²⁵。また、小児臨床試験で異常行動を発現した症例は、いずれも感染初期の高熱時に発現したこと、発現後翌日に投与した症例で再発は認められなかったことから、原疾患に伴って発現した事象と考える。しかしながら、異常行動の発症メカニズムは未解明であり、他の抗インフルエンザ薬使用後に小児・未成年者での発現が認められることから、本剤についても成人に比べて小児では異常行動の発現に注意する必要があると考える。

以上より、小児インフルエンザ患者における本剤の安全性に関しては、成人と比較し特段の差異は認められないが、好中球数減少及び異常行動の発現に注意が必要であると考えられる。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。また、小児における好中球数減少及び異常行動の発現については、機構は、以下の議論を行い、詳細を確認した。

① 好中球数減少について

機構は、小児臨床試験では、成人を対象とした臨床試験と比較して、好中球数減少の有害事象発現率が高かった原因について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。好中球数減少の有害事象発現率については、成人を対象とした国内第Ⅱ相試験では、本剤群（本剤 300mg 群及び 600mg 群の併合群）で 0.5%（1/198 例）、プラセボ群 0.0%（0/100 例）であり、国際共同第Ⅲ相試験では本剤群（本剤 300mg 群及

²¹ N. Engl. J. Med. (2009; 360 (25): 2605-2615)

²² WHO weekly epidemiological record. (2009; 84: 237-248)

²³ J. Clin. Invest. (1980; 65(6): 1469-1477)

²⁴ Respiriology. (2000; 5(1): 1-10)

²⁵ 厚生労働科学研究費補助金平成 17 年度分担研究報告書 「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」

び 600mg 群の併合群) で 10.6% (77/728 例)、オセルタミビルリン酸塩群で 9.3% (34/365 例) であった。また、成人を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析における本剤群 (本剤 300mg 群及び 600mg 群の併合群) の重症度別の好中球数減少の発現率は、軽度 0.6% (6/926 例)、中等度 6.4% (59/926 例)、高度 1.4% (13/926 例) であった。

一方、小児臨床試験では、21.4% (25/117 例) であり、重症度別の好中球数減少の発現率は、軽度 0.0% (0/117 例)、中等度 12.8% (15/117 例)、高度 8.5% (10/117 例) であった。成人と比較して、小児における好中球数減少の有害事象発現率は高かったものの、好中球数減少の発現率を年齢層別に集計した結果、年齢と好中球数減少の発現率に明確な相関傾向は認められなかった (下表参照)。したがって、年齢層で好中球数減少の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えられる。

好中球数減少の年齢別発現率

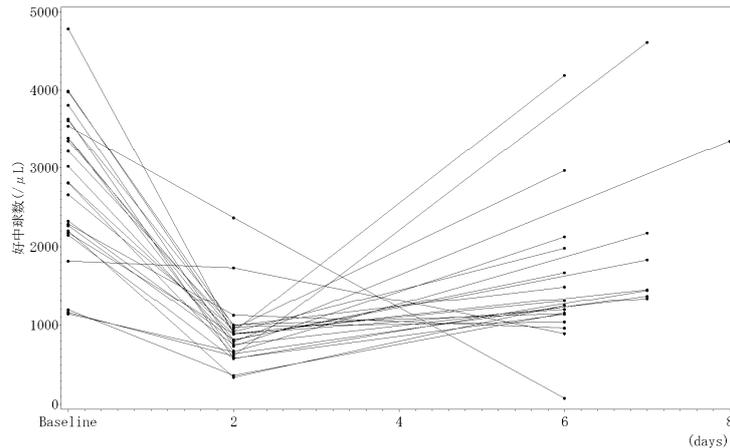
有害事象名		全体 N=117	28日～<2歳 N=12	2～<6歳 N=21	6～<12歳 N=47	12～<16歳 N=37
好中球数減少	発現例数	25	4	2	12	7
	発現率	21.4%	33.3%	9.5%	25.5%	18.9%

一般的に、好中球数の減少はウイルス感染時に起こることが知られている。また、季節性インフルエンザウイルス感染時と今回の新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染時の顆粒球数に着目した研究報告²⁶によると、後者においては、より顆粒球数が減少する傾向が示されている。小児臨床試験では、ウイルスの亜型が特定できた 108 例全例が新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症患者であったことから、好中球数減少が多く見られた一因として、ウイルス感染による影響が考えられる。

機構は、好中球数減少が発現した小児 25 例における好中球数の推移及び転帰について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。好中球数減少が発現した小児 25 例の好中球数の経時的推移は以下のとおりである。

²⁶ 呼吸器科 (2009; 16(5): 374-381)



好中球数の被験者別経時推移

なお、好中球数減少が発現した 25 例のうち、脱落により転帰が確認されていない 1 例を除き、全例が回復又は軽快した。

機構は、以下のとおり考える。

成人と比較して小児において好中球数減少の発現率が高くなった原因については、明らかではないと考えるものの、小児臨床試験において発現した好中球数減少は、いずれも中等度及び高度である一方で全例が処置を要することなく速やかに軽快又は回復していることから、臨床的に大きな問題は示されていないものとする。ただし、成人と比較して小児において好中球数減少の発現率が高かったこと及び高度の好中球数減少の発現が多く認められたことから、小児における本剤投与後の好中球数減少の発現については注意が必要であり、臨床現場へ適切に注意喚起するとともに、可能な限り製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

② 異常行動について

機構は、小児における本剤投与後の異常行動等の精神障害・神経症状の発現リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。小児臨床試験における安全性解析対象集団 117 例中、器官別大分類 (SOC) の神経系障害及び精神障害に相当する事象として、脳症 1 例 1 件、異常行動 3 例 3 件認められ、うち異常行動の 1 例は本剤との因果関係が否定されなかった。脳症の 1 例 (5 歳) は、インフルエンザ脳症と診断され、ステロイドパルス療法及びオセルタミビルリン酸塩を投与され回復した。異常行動 (5 歳、11 歳及び 12 歳各 1 例) の内容は「笑って一定方向をみていた」、「ボタンが飛んでいる、布団が死んでいると言った」、「ハイハイをした」であり、オセルタミビルリン酸塩投与例で問題となっている転落や飛び出しにつながるような高度な異常行動ではなかった。

脳症については、小児のインフルエンザウイルス感染症にまれにみられる関連症状であり、炎症性サイトカインの過剰な産生に起因するものとされている²⁷が、本剤には炎症性サイトカ

²⁷ 小児科診療 (2008; 12: 2181-2189)

インを産生する薬理作用がないことから、本剤投与による脳症の発現リスクはないと考える。異常行動については、発現した3例はいずれもインフルエンザウイルス感染症の初期に39℃台の高熱の状況下で発症しており、これまでに抗インフルエンザ薬非投与例でも高熱のみられた患者での異常行動が報告されていること^{28、29}、さらにインフルエンザ脳症ガイドライン³⁰において、インフルエンザ関連脳症の初発神経症状としての異常言動・行動の例として記載されている症状と今回の臨床試験で認められた異常行動は極めて類似していることから、小児臨床試験で発現した異常行動についてもインフルエンザウイルス感染症の随伴症状である可能性が高いと考える。しかしながら、他の抗インフルエンザ薬では、因果関係は不明であるものの異常行動の報告があり、現段階では本剤投与による異常行動の発現リスクを否定するまでの情報は得られていないことから、製造販売後においても引き続き安全性情報の収集及び分析が必要であると考え。また、他の抗インフルエンザ薬使用時と同様に、本剤投与後2日間程度は患者が一人にならないよう注意喚起が必要と考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、異常行動の発現については、インフルエンザウイルス感染症自体に伴い発現し得ること²⁸及び小児臨床試験で発現した3例中2例は本剤との因果関係が否定されており、インフルエンザウイルス感染症の随伴症状である可能性が高いとの申請者の判断も理解可能であるが、i) 小児臨床試験における限られた情報に基づいた判断であること、ii) 治療薬と異常行動の発現の因果関係については、必ずしも明確に判断し得ないと考えられること、iii) 他の抗インフルエンザ薬では10歳代への投与に際して、服用後の異常行動の発現について注意喚起されていることを踏まえ、本剤についても小児における異常行動の可能性について、注意喚起するとともに、重点的に情報収集する必要があると考える。

2) 他の抗インフルエンザ薬との安全性の相違について

機構は、小児に対する本剤と他の抗インフルエンザ薬（オセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物）との安全性の相違について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。本剤の小児臨床試験において、有害事象の発現率が2.5%以上であった事象は、腹痛、下痢、嘔吐、異常行動、好酸球数増加、総蛋白減少、好中球数減少、白血球数減少及び尿中ケトン体陽性であった。腹痛、下痢及び嘔吐に関しては、オセルタミビルリン酸塩の小児第Ⅱ相試験（JV16284試験）においても認められた。また、ザナミビル水和物の小児国内第Ⅲ相試験（167T3-11試験）においては、腹痛及び嘔吐は認められなかったが、下痢、胃腸炎 NOS 及びウイルス性胃腸炎 NOS が報告された。したがって、腹痛、下痢及び嘔吐は、本剤に特有の事象ではないと考える。異常行動に関しては、オセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物の小児臨床試験では認められなかったものの、製造販売後において報告されている。な

²⁸ 平成21年度第1回 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会 [平成21年6月16日 リン酸オセルタミビル（タミフル）について]

²⁹ 日本臨床内科医学会誌（2009; 24(4): 470-475)

³⁰ インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】（平成21年9月 厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班）

お、臨床検査値異常変動については、オセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物の臨床試験では投与後早期の検査が実施されていなかったため、本剤と比較検討することは困難であった。

以上より、情報は限られているものの、比較可能な範囲において小児でのオセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物と本剤の安全性には特段の相違はないと考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、臨床検査値異常変動については、投与後早期の検査値が得られていない類薬のオセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物との比較は困難であることから、上記の「(2) 1) ①好中球数減少について」の項で議論した本剤投与後の好中球数減少の発現については、類薬との相違は不明であると考ええる。

3) 製造販売後の小児に対する本剤の安全性情報について

現在実施中の全数把握を目的とした調査における小児に対する本剤の安全性情報について、申請者は、以下のとおり説明した。

平成 22 年 7 月 1 日までに収集された使用患者全数把握では、本剤が 1108 例に投与され、うち 15 歳未満の投与症例数は 56 例であった。本剤が投与された 15 歳未満の 56 例における副作用の有無については、54 例は副作用なし、2 例は不明であった。

機構は、製造販売後の小児に対する本剤の安全性については、情報が限られるものの、現時点では特段の問題は示されていないことを確認した。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、小児インフルエンザウイルス感染症の治療における本剤の臨床的位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。小児適応を有する抗インフルエンザ薬として、オセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物が使用されている。本剤は、オセルタミビルリン酸塩又はザナミビル水和物の副作用により使用が困難な症例、あるいは副作用により適正な曝露が確保できない懸念がある症例に対して、重要な臨床的位置付けになると考える。また、オセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物の小児適応においては、添付文書の【使用上の注意】で使用が制限されている年齢層がある。オセルタミビルリン酸塩では、重篤な異常行動の副作用報告を受け、「10 歳以上の未成年の患者には原則として使用を差し控える」と警告されている他、「1 歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性は確立していない」及び「体重 8.1kg 未満の幼小児に対する使用経験はない」とされている。また、ザナミビル水和物は低年齢の小児では吸入服用が難しいことに加え、「4 歳以下の幼児・乳児等に対する安全性は確立していない」と添付文書の【使用上の注意】で注意喚起されている。したがって、既存薬の使用が困難な 10 歳代並びに新生児、乳児及び幼児の治療においては、本剤の使用が考慮されるものと考ええる。なお、異常行動の発現については発現機序が解明されておらず、治療開始早期に発現し得る事象であることから、本剤の投与においても注意が必要と考える。

一方、日本感染症学会の提言³¹に倣い、患者状態別（入院管理が必要とされる患者又は外来で治療可能な患者）の抗インフルエンザ薬の使い分けについて、以下のとおり考える。

経口及び吸入による投与ができない重症患者等の入院患者に対して、点滴静注製剤である本剤は推奨される薬剤であると考え。また、外来で治療可能な患者については、服薬コンプライアンスの観点から懸念のある患者及び原疾患による嘔気・嘔吐の症状の強い患者等に対して、本剤は有用な薬剤として位置付けられると考える。

機構は、本剤が点滴静注製剤であること及び単回投与により治療可能な薬剤であることを踏まえれば、申請者の説明を概ね了承可能と考える。ただし、異常行動の副作用に関しては、類薬であるオセルタミビルリン酸塩では10歳代の患者への投与に際して、投与後の異常行動の発現について注意喚起されていること、及び本剤の小児臨床試験において異常行動の有害事象の発現が認められていることから、本剤においても小児における異常行動の発現の可能性について注意喚起するとともに、重点的に情報収集する必要があると考える。

なお、小児インフルエンザウイルス感染症における本剤の適正使用を推進するためには、関連学会等と協力・連携した上で、適正使用ガイドライン等を速やかに作成し、医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議において議論したいと考える。

(4) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性」「(2) 安全性」の項の議論及び以下の1)～3)を踏まえて、小児に対する用法・用量を「通常、10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注」することとし、「症状に応じて連日反復投与できる」とすることは了承可能と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論したいと考える。

1) 用法・用量の設定について

① 小児臨床試験の用量設定について

機構は、小児臨床試験において、本剤の用法・用量を10mg/kg単回投与と設定した経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。非臨床試験におけるPK/PD解析の結果より、本剤の薬効とAUCが相関することが示唆されていることから（初回申請時提出資料）、成人を対象とした臨床試験において有効性が確認されている本剤300mg投与時の曝露量（AUC）を越える投与量で有効性を確保できると考えた。また、成人における国内第I相高用量試験において安全性が確認されている本剤800mg投与時のAUC及びC_{max}を超えない投与量に設定することで安全性を確保できると考えた。

³¹ 新規薬剤を含めた抗インフルエンザ薬の使用適応について（2010年1月25日 社団法人日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会）

小児に本剤 10mg/kg を投与した場合の AUC 及び C_{max} (推定値) は、各々 56127~93037ng·hr/mL 及び 59~69 μ g/mL であり³²、これらの推定値は成人における本剤 300mg 投与時の AUC [36460~39709 ng·hr/mL (初回申請時提出資料)] を上回り、健康成人に本剤 800mg を単回投与時の AUC (132510ng·hr/mL) 及び C_{max} (85200ng/mL) を下回った。

また、幼若ラット単回静脈内投与毒性試験での概略の致死量は 240 mg/kg/日を超えること、及び幼若ラット 1 カ月反復静脈内投与毒性試験における無毒性量である 120 mg/kg/日 (初回申請時提出資料) の AUC 及び C_{max} (AUC: 158 μ g·hr/mL、 C_{max} : 389 μ g/mL) は小児臨床試験での推定値を上回っていたことから、本剤 10mg/kg を小児に投与した場合の安全性に問題はないと考えた。

以上より、小児に対する本剤 10mg/kg は、有効性が期待でき、かつ安全性にも問題がない投与量であると考えられたことから、小児での投与量を 10mg/kg (体重 60kg 以上は 600mg) と設定した。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

② 申請用法・用量について

機構は、以下の 2 点を踏まえた上で小児における申請用法・用量の適切性について、申請者に説明を求めた。

- ・ 成人では「通常」の場合と「合併症等により重症化するおそれのある患者」の場合とで異なる用法・用量を設定しているのに対し、小児では単一の用法・用量設定とすることについて
- ・ 体重 30kg 以上の小児においては、成人の通常用法・用量 (300mg) を超える点について

申請者は、以下のとおり回答した。

高齢者や基礎疾患を有する患者がインフルエンザウイルス感染症に罹患した場合、肺炎などの二次感染や基礎疾患の増悪により重大な転帰に至ることがあるため、特にこれらの患者にはインフルエンザワクチンの接種が推奨されている³³。このように、成人ではより確実な治療が求められる患者層が明確であることから、本剤の成人の用法・用量は「通常の患者」及び「重症化するおそれのある患者」に分けて設定した。一方、小児では肺炎などの二次感染に加え、インフルエンザ脳炎・脳症などの重篤な合併症も引き起こし易いことが知られ、基礎疾患の有無に係わらず 1 歳児から小、中、高校生のほぼ全ての小児にインフルエンザワクチンの接種が推奨されている³³。このため、小児臨床試験では対象患者を患者背景等で区別せず、単一の用法・用量とした。

また、体重 30kg 以上の小児に本剤 10mg/kg を投与した場合、成人の「通常の患者」の用量 (300mg) を超えるが、1 回量の上限を 600mg と規定することで小児における血漿中濃度は成人で安全性が確認されている本剤 300 及び 600mg 単回投与時の血漿中濃度の範囲内となり、さらに

³² 本剤はほとんど代謝されず、大部分が未変化体として腎臓から排泄されることから、一般的なアロメトリーの関係として報告されている「全身クリアランスが体重の 0.75 乗に比例するモデル」 (Clin Pharmacokinet. 1996; 30: 329-332) を仮定し、本仮定に基づき推定した。

³³ 「受託医療機関等における新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領 (案)」
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091002-16.pdf> (厚生労働省)

成人の国内第 I 相高用量試験で安全性を確認している本剤 800mg の平均血漿中濃度を全体として超えないことが確認されている (4. (ii) (3) 1) 小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内臨床試験の項、参照)。また、小児臨床試験の有害事象発現率を体重別に集計した結果、体重 30kg 以上の集団において発現率が明らかに高い事象は認められなかったことから (下表参照)、体重 30kg 以上の小児に本剤 300mg 以上 (上限 600mg) を投与した際の安全性に特段の懸念はないと考える。

小児臨床試験での体重別の有害事象
(いずれかの群で 2.5%以上の発現が認められた有害事象)

器官別大分類 基本語	全例 N=117	～<10 kg N=8	10～<20 kg N=26	20～<30 kg N=22	30 kg～ N=61
全体	73 (62.4%)	5 (62.5%)	19 (73.1%)	12 (54.5%)	37 (60.7%)
胃腸障害					
腹痛	3 (2.6%)	—	1 (3.8%)	1 (4.5%)	1 (1.6%)
下痢	19 (16.2%)	3 (37.5%)	6 (23.1%)	2 (9.1%)	8 (13.1%)
悪心	2 (1.7%)	—	—	—	2 (3.3%)
嘔吐	11 (9.4%)	—	3 (11.5%)	2 (9.1%)	6 (9.8%)
全身障害および投与局所様態					
疲労	1 (0.9%)	—	—	1 (4.5%)	—
腫脹	1 (0.9%)	1 (12.5%)	—	—	—
感染症および寄生虫症					
突発性発疹	1 (0.9%)	1 (12.5%)	—	—	—
鼻咽頭炎	1 (0.9%)	1 (12.5%)	—	—	—
肺炎	1 (0.9%)	—	1 (3.8%)	—	—
インフルエンザ性肺炎	1 (0.9%)	—	1 (3.8%)	—	—
β 溶血性レンサ球菌感染	1 (0.9%)	—	—	1 (4.5%)	—
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	1 (0.9%)	—	—	1 (4.5%)	—
臨床検査					
好酸球数増加	9 (7.7%)	—	1 (3.8%)	2 (9.1%)	6 (9.8%)
好中球数減少	25 (21.4%)	1 (12.5%)	5 (19.2%)	8 (36.4%)	11 (18.0%)
総蛋白減少	3 (2.6%)	1 (12.5%)	2 (7.7%)	—	—
白血球数減少	4 (3.4%)	—	—	1 (4.5%)	3 (4.9%)
尿中ケトン体陽性	4 (3.4%)	—	2 (7.7%)	1 (4.5%)	1 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害					
筋肉痛	1 (0.9%)	—	—	1 (4.5%)	—
神経系障害					
脳症	1 (0.9%)	—	1 (3.8%)	—	—
精神障害					
異常行動	3 (2.6%)	—	1 (3.8%)	—	2 (3.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
鼻漏	1 (0.9%)	1 (12.5%)	—	—	—
上気道の炎症	2 (1.7%)	—	1 (3.8%)	—	1 (1.6%)
皮膚および皮下組織障害					
アトピー性皮膚炎	1 (0.9%)	—	—	1 (4.5%)	—
接触性皮膚炎	1 (0.9%)	—	1 (3.8%)	—	—
湿疹	1 (0.9%)	1 (12.5%)	—	—	—
紅色汗疹	1 (0.9%)	1 (12.5%)	—	—	—
発疹	1 (0.9%)	—	1 (3.8%)	—	—

発現例数 (発現率)

さらに、平成 22 年 3 月 10 日に厚生労働省が発表した報道資料「新型インフルエンザ患者国内発生について」³⁴によると、同年 3 月 9 日までに重症化のため入院した累積患者数の年齢別内訳

³⁴ Press Release 2010 Mar 10. 厚生労働省 「<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/2010/03/dl/infuh0310-01.pdf>」

は5～9歳が644例で最も多く、次いで1～4歳の257例、10～14歳の189例とされていることから、体重30kg以上の患者が多い10～14歳においても重症化する事例が多く報告されている。

以上より、小児の用法・用量は10mg/kgとし、1回量の上限は600mgとすることが適切であると考ええる。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、本剤の小児に対する用法・用量を、成人と同様に「通常」の場合と「合併症等により重症化するおそれのある患者」の場合とで異なる用法・用量とせず、単一の用法・用量とした理由について、以下のとおり考える。

本剤の小児における開発は、新型インフルエンザウイルスA (H1N1) が流行している状況下に行われたことを踏まえると、新型インフルエンザウイルスA (H1N1) 感染症の重症化リスクが高い集団として、新型インフルエンザワクチン接種の優先順位を参考にしたことについては理解可能と考える。「新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種の基本方針」³⁵は、死亡者や重症者の発生をできる限り減らすこと等を目的とされ、小児については1歳から小学校低学年を優先接種対象者として定めている他、さらに小学校高学年、中学生、高校生に相当する年齢の者も優先的に接種するとされていることから、小児に関しては幅広い年齢で重症化のリスクが高いとも考えられる。

また、日本感染症学会の新型インフルエンザ診療ガイドライン（第一版）では、重症化リスク群として「5歳以下の小児」とされているものの、「新型インフルエンザ患者国内発生について」³⁴において、1～4歳における重症化した症例257例に対し、5～9歳及び10～14歳でも重症化した症例が各々644例及び189例と少なくないことを踏まえると、小児に関しては幅広い年齢で重症例が発生し得ると考えられる。

以上より、小児において、成人と同様に通常の患者と重症化するおそれのある患者とを分けて用法・用量の設定を行うことは困難であることは理解でき、単一の用法・用量を設定することに特段の問題はないと考える。

2) 反復投与について

小児臨床試験では、投与2日目以降の体温が38.0℃以上の場合または臨床症状から試験責任(分担)医師が投与を必要と判断した場合のいずれかを満たした場合には、2日目以降も投与可能とされていた。本試験では2日間以上投与された症例は10例であり、全例が2日間投与であった。

申請者は、投与日数別のインフルエンザ罹病期間について、以下のとおり説明した。

投与日数別のインフルエンザ罹病期間については下表のとおりである。

投与日数別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

投与日数	1日	2日以上
例数	105	10
中央値 (時間)	25.3	47.8
95%信頼区間	21.2、30.6	29.4、91.3

³⁵ 平成21年10月1日（平成21年12月15日改訂）「<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091215-01.pdf>」

インフルエンザ罹病期間の中央値(95%信頼区間)は、投与日数が「1日」では25.3時間(21.2、30.6)、「2日間以上」では47.8時間(29.4、91.3)であった。「2日間以上」においてインフルエンザ罹病期間が長かったが、本試験では2日目以降の本剤の投与判断を体温及び臨床症状に基づいたことによるものと考える。「2日間以上」投与群のインフルエンザ罹病期間(47.8時間)は、本剤の成人を対象とした国内第Ⅱ相試験の本剤300mg群のインフルエンザ罹病期間(59.1時間)と比較しても同程度ないし短く、また、成人のハイリスク因子を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(■16T0632試験)において、本剤の単回投与でインフルエンザ症状が十分改善しなかった場合でも反復投与により治療効果の増強が期待された。したがって、小児のインフルエンザウイルス感染症患者で1日の投与では十分な治療効果が得られない場合においても、反復投与により治療効果が得られると考える。

機構は、小児臨床試験では単回投与と反復投与とが比較可能なデザインではないことから、反復投与の有効性については明らかではないと考える。ただし、成人のハイリスク因子を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(■16T0632試験)における有効性成績を踏まえると、成人と同様に小児においても2日目以降の体温等の臨床症状から必要と判断された症例においては、本剤を反復投与することにより治療効果が期待できるとする申請者の説明は理解可能と考える。

また、機構は、小児臨床試験では最長2日間の投与経験しか得られていないことから、小児に対する本剤3日間以上の投与における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。小児臨床試験では、投与日数「1日」と比較し「2日間以上」において有害事象発現率が明らかに高い事象は認められず、「2日間以上」のみで報告された事象は、突発性発疹、関節捻挫、皮膚炎及び紅色汗疹が各1件1例であり、特筆すべき事象は認められなかった。したがって、今回実施した国内臨床試験では小児インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤「3日間以上」の投与経験はないものの、本剤を反復投与することにより、安全性上の問題が増大する傾向はないと考える。

海外では米国BioCryst社が重篤な入院患者を対象に実施しているEmergency-IND(E-IND)プログラムにおいて、10例の小児患者(16歳未満)の使用実績がある。このうち本剤の投与期間が「3日間以上」の患者は10例中8例(6日間:1例、10日間:3例、14、18、25及び38日間:各1例)、「2日間以下」あるいは「不明」の患者は2例であった。

本剤の投与期間が「3日間以上」の小児患者8例の詳細は下表のとおりである。死亡例が3例認められたものの、いずれも原疾患のインフルエンザウイルス感染症が改善せず、長期療養の末死亡した症例であった。E-INDプログラムは重篤な入院患者を対象にしていることを考慮し、これらの情報からは本剤を「3日間以上」投与した場合の安全性に特段の懸念を示唆するものはないと考える。

投与期間が3日間以上の小児患者の詳細

Case No.	年齢	人種	性別	本剤の 投与量・投与期間	転帰	備考
4	15歳	ヒスパニック	男	600mg/日・10日間	生存	高用量オセルタミビルリン酸塩及びリマ ンタジン経鼻胃投与にて併用
7	10歳	不明	男	50~300mg・14日間 ^{a)}	生存	腎移植者
8	11歳	ヒスパニック	女	不明・10日間	生存	
9	13歳	ヒスパニック	男	600mg/日・38日間	死亡	肺炎及び呼吸不全のため死亡
17	5歳	不明	男	210mg/日・18日間	死亡	制御不能な出血、DIC、敗血症のため死亡
31	14歳	不明	女	不明・6日間	生存	喘息患者
33	8歳	不明	男	不明・25日間	死亡	肺炎、呼吸不全、並びに低血圧、低酸素症 による中枢神経系障害のため死亡
34	13歳	不明	男	不明・10日間	生存	喘息患者

a)1日目: 300mg、2~7日目: 50mg、8日目: 150mg、9~14日目: 125mg

以上より、本剤の投与期間が「3日間以上」の投与例は限定されるものの、得られている成績の範囲からは「3日間以上」の本剤投与の安全性に特段の懸念はないと考える。なお、小児患者に本剤を「3日間以上」投与した際の安全性については製造販売後調査等で引き続き評価していく必要があると考える。

機構は、3日間以上の本剤投与時における安全性については、海外の使用経験からは特段の安全性上の懸念は示唆されていないと考えるが、小児臨床試験において、日本人小児における3日間以上の投与例はなく、2日間投与した症例も限られていることから、「小児における本剤の反復投与した経験は限られている」旨を医療現場に情報提供するとともに、漫然と投与されることのないよう注意喚起する必要があると考える。

以上より、機構は、小児においても成人と同様に必要に応じて反復投与を行うことは了承可能と考えるものの、製造販売後においては、小児における反復投与症例の有効性及び安全性について、引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 腎機能障害患者における用法・用量について

機構は、小児の腎機能障害患者に対する用法・用量の調節について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のとおり回答した。小児臨床試験では被験者全例が腎機能正常であったことから、腎機能指標（CLcr）について薬物動態（CL）に対する変動要因としての検討を行わなかった。また、腎機能正常者のCLから腎機能障害者のCLを推定することは困難であると考え、及び臓器の成熟過程にある小児患者に対して成人で得られた知見に基づいて、腎機能障害についての同様の用量調節をすることは必ずしも適切ではないと考える。したがって、小児の腎機能障害患者における用量調節を設定するだけの十分な情報は現時点では得られていないと考えることから、腎機能障害患者に対する用法・用量の調節及び添付文書での情報提供内容は、既承認時の成人の腎機能障害患者に対する用法・用量の調節に限ったものとし、小児については、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、「小児等の腎機能障害者での使用経験はない」と記載することとした。

機構は、現時点では、小児の腎機能障害患者に対する薬物動態等の情報は得られていないことから、申請者の回答を了承した。ただし、海外では、小児の腎機能障害患者に対する薬物動態を検討する臨床試験（DMID-0064 試験）¹³が実施中であることから、今後、新たな情報が得られた際には、医療現場に情報提供する必要があると考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、小児に対する製造販売後の検討内容について、以下のとおり説明した。

重要な特定されたリスクとしては、白血球減少、好中球減少があげられる。また、下痢、悪心・嘔吐、好酸球増加及び尿中ケトン体陽性についても注意して観察していく必要があると考える。

重要な潜在的リスクとしては、アナフィラキシー様症状、精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があげられる。

重要な不足情報としては、腎機能障害患者、2歳未満の患者に対する安全性情報、及び3日以上以上の投与における安全性情報があげられる。また、本剤発売時から開始した全例使用把握では小児への投与例が少なく、上述の「重要な不足情報」を充足できる十分な安全性情報は得られていない。一方、現在、ハイリスク因子を有する患者に対する特定使用成績調査を実施中であり、当該調査では年齢を問わずハイリスク因子を有する患者を対象としているため、重要な不足情報のうち、腎機能障害患者、3日以上投与された患者における安全性情報を収集できると考える。ただし、2歳未満の患者に対する安全性情報の収集は当該調査では不十分であると考えられるため、小児に対する特定使用成績調査〔症例数：1000例³⁶（2歳未満の症例を少なくとも50例含む）、調査予定期間：1年〕を実施する予定である。当該特定使用成績調査の調査項目は、患者の背景因子、本剤の投与（1日投与量、投与期間、反復投与された場合は必要と判断された理由、中止理由）、併用薬剤、臨床症状（病態に係る検査等、インフルエンザ症状）、インフルエンザウイルス感染症の転帰、有害事象（異常行動を含む）、臨床検査（白血球数、好中球数、好酸球数、血清クレアチニン、尿検査、その他の発現した有害事象に関連する臨床検査値）とすることを考えている。

機構は、申請者の提示した調査内容に加えて、小児における新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 以外のウイルス型・亜型に対する有効性に関する情報についても情報収集する必要があると考える。また、現在実施中のハイリスク因子を有する患者を対象とした特定使用成績調査において、小児の腎機能障害患者及び小児に対する反復投与時の安全性及び有効性に関する情報が十分収集可能かどうか、申請者に確認中である。

³⁶ 症例数の設定根拠：2010年3月31日現在、厚生労働省へ報告された新型インフルエンザウイルス A (H1N1) による入院患者数は15歳未満の約14000例中1歳未満が約800例であったことから、本調査で15歳未満を1000例集積することで、1歳未満の症例のみでも50例程度集積できると推定され、2歳未満の症例を少なくとも50例集積することは十分に可能と考えられる。また、1000例の集積により、0.3%の発現率の有害事象を95%の確率で少なくとも1例検出することが可能であることから、異常行動も含めて注視している有害事象の追跡も十分に可能と考えられる。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において治験の実施に係る業務の一部を治験施設支援機関（SMO）に委託していたが、健康被害の補償に関する手順書が定められていない事例が認められた。提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料に基づき審査を行った結果、本剤の小児に対する有効性及び安全性について以下のとおり判断した。

本剤の小児臨床試験は新型インフルエンザウイルス A（H1N1）の世界的な流行下に計画されたという状況（詳細は「4. (iii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項、参照）を踏まえると、非盲検非対照試験として実施されたことはやむを得ないと考える。また、小児臨床試験成績のみでは、小児に対する本剤の有効性を明確に判断することはできないものの、①本剤の成人に対する有効性は確認されていること、②小児のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤 10mg/kg 投与時の血漿中ペラミビル濃度は成人に対する本剤 300mg 及び 600mg 投与時の血漿中ペラミビル濃度の範囲内であることが確認されたこと、③小児臨床試験成績を総合的に判断すると、本剤の小児インフルエンザウイルス感染症に対する有効性は期待できると考える。

安全性については、許容可能であると考えられるものの、成人に比べて好中球数減少の発現率が高かったこと及び小児で異常行動の発現が認められたことから、製造販売後には、引き続き注意が必要と考える。

さらに、本剤は、点滴静注製剤であることから、経口又は吸入投与が困難である小児に対して使用が可能な薬剤であるとの臨床的意義はあると考える。

ただし、本剤は海外で承認されておらず、また小児臨床試験での検討例数は、100 例程度であったこと、ウイルスが同定された症例は、すべて新型インフルエンザウイルス A（H1N1）であったことから、小児に対する本剤の安全性及び新型インフルエンザウイルス A（H1N1）以外のウイルスに対する有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

機構は、以下の点を中心に、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- ・ 有効性について

- 安全性について
- 用法・用量について
- 製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 22 年 8 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ラピアクタ点滴用バッグ 300mg ②ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
[一 般 名]	ペラミビル水和物
[申 請 者]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 2 月 15 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

1) 有効性について

本剤の小児臨床試験は非盲検非対照試験として実施されたが、機構は、抗インフルエンザ薬の有効性評価の観点からは、比較対照試験として実施すべきであったと考える。しかしながら、機構は、以下の理由により、小児臨床試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得なかったものと判断した。

- ① 本剤の小児臨床試験は新型インフルエンザウイルス A (H1N1) の世界的流行下に計画され、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症による小児の重症例及び死亡例も相次いで報告されるなど、抗インフルエンザ薬を取り巻く状況が大きく変化しており、このような状況の下、経口又は吸入投与が困難な重症例に対しては、点滴静注製剤である本剤のニーズは高く、小児に対する早急な開発が望まれていたこと
- ② ①の状況下では、プラセボ対照比較試験の実施は極めて困難であると考えられたこと
- ③ 本剤は抗インフルエンザ薬として初めての点滴静注製剤であり、本剤の臨床的意義は、経口又は吸入剤である既存の抗インフルエンザ薬の投与が困難な重症例においても投与が可能である点にあり、①の状況において、経口又は吸入投与が困難な重症例の組み入れが困難となるデザインでの試験実施が難しいと予測されたこと

小児臨床試験は非盲検非対照試験であり、本試験成績のみから本剤の小児に対する有効性を判断することは困難であるものの、機構は、本剤の小児に対する有効性について、i) 成人のインフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性は確認されていること、ii) 小児のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤 10mg/kg 投与時の血漿中ペラミビル濃度は成人に対する本剤 300mg 及び 600mg 投与時の血漿中ペラミビル濃度の範囲内であったことが確認されたこと、iii) 今回実施された小児臨床試験成績を総合的に判断し、小児のインフルエンザウイルス感染症における本剤 10mg/kg 単回点滴静注時の有効性は期待できると判断した。

専門委員からは、本来は小児臨床試験を比較対照試験として実施すべきであり、実施可能性はあったのではないかとの意見も述べられた。一方で、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) の世界的流行下にあり、特殊な状況下において小児臨床試験が実施されたことを踏まえれば、非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ないとの意見も述べられ、上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

2) インフルエンザウイルスの型別の有効性について

小児臨床試験でウイルスが分離・同定された全例が新型インフルエンザウイルス A (H1N1) であったものの、機構は、以下の理由により、小児の新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 以外の A (H1N1、H3N2) 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する有効性は期待できると判断した。

- ① A (H1N1、H3N2) 型及び B 型インフルエンザウイルスに対するペラミビルの抗ウイルス活性は示されていること (初回申請時提出資料)
- ② 限られた検討ではあるものの、小児由来と成人由来のインフルエンザウイルス株に対するペラミビルの抗ウイルス活性は大きく異なること
- ③ 小児の血漿中ペラミビルの曝露量は成人で有効性及び安全性が確認されている曝露量の範囲内であったこと

ただし、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 以外のインフルエンザウイルス型・亜型による小児インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の臨床的な有効性の情報は得られていないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると機構は判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 安全性について

1) 安全性全般について

小児臨床試験及び成人を対象とした臨床試験 (国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験) における有害事象発現率 (95%信頼区間) は各々 62.4% (53.0、71.2) 及び 56.3% (53.0、59.5)、副作用発現率は各々 29.1% (21.0、38.2) 及び 24.3% (21.6、27.2) であり、いずれにおいても顕著

な差異は認められなかった。ただし、成人に比べ、小児において発現率が高かった好中球数減少及び小児のみで認められた異常行動について、機構は、以下のとおり判断した。

① 好中球数減少について

成人と比較して小児において好中球数減少の発現率が高くなった原因については、不明であるものの、小児臨床試験において発現した好中球数減少は、いずれも中等度及び高度である一方で、全例が処置を要することなく速やかに軽快又は回復していることから、臨床的に大きな問題は示されていないものとする。ただし、成人と比較して小児において好中球数減少の発現率が高かったこと及び高度の好中球数減少の発現が多く認められたことから、小児における本剤投与後の好中球数減少の発現については注意が必要であり、臨床現場へ適切に注意喚起するとともに、可能な限り製造販売後調査において情報収集する必要があると判断した。

専門委員からは、好中球数減少については、ウイルス感染症の際に頻繁に見られる事象であるものの、小児臨床試験からは好中球数減少がインフルエンザウイルス感染のみが原因であるのか不明であり、本剤との因果関係が否定できないとの意見や高度の好中球数減少の場合には、細菌などによる二次感染を起こしやすくなる可能性があり、注意が必要との意見が述べられ、上記の機構の判断は専門委員から支持された。また、本剤投与後の好中球数減少の重症度についても、臨床現場に情報提供すべきであること及び製造販売後調査等により情報収集する必要があるとの意見が述べられた。さらに、本剤投与後に好酸球数増加が見られていることから、製造販売後には好酸球数の推移に関する情報収集も必要との意見が述べられた。

機構は、好中球数のみならず好酸球数の推移についても可能な限り製造販売後に情報収集すべきと考える。また、好中球数減少の重症度について資料で情報提供するよう指示したところ、申請者は了解した。

② 異常行動について

小児臨床試験において、異常行動は3例3件認められており、うち1例³⁷は本剤との因果関係は否定されていない。また、異常行動（5歳、11歳及び12歳各1例）の内容は「笑って一定方向をみていた」、「ボタンが飛んでいる、布団が死んでいると言った」、「ハイハイをした」であり、転落や飛び出しにつながるような高度な異常行動は認められなかった。

異常行動はインフルエンザウイルス感染症自体に伴い発現し得ること³⁸及び小児臨床試験で発現した3例中2例は本剤との因果関係が否定されており、インフルエンザウイルス感染症の随伴症状である可能性が高いとの申請者の判断は理解可能と考える。その一方で、i) 小児臨床試験における限られた情報に基づいた判断であること、ii) 治療薬と異常行動の発現の因果関係については、必ずしも明確に判断し得ないと考えられること、iii) 他の抗インフルエンザ薬では10歳代への投与に際して、服用後の異常行動の発現について注意喚起されていることを

³⁷ 異常行動として「笑って一定方向をみていた」を認めた5歳児

³⁸ 平成21年度第1回 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会 [平成21年6月16日 リン酸オセルタミビル(タミフル)について (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-5.html>)]

踏まえ、本剤についても小児における異常行動の発現の可能性について情報提供する必要があり、また、製造販売後には重点的に情報収集する必要があると判断した。

専門委員からは、異常行動はインフルエンザウイルス感染症の随伴症状である可能性が高いとの考え方もあるが、本剤投与後から異常行動発現までの時系列に則った詳細な情報収集が必要であるとの意見や抗インフルエンザ薬投与の有無に関わらず発現する事象であること、インフルエンザ脳症等によっても同様の症状が出現しうることなどを情報提供しておく必要がある旨の意見が述べられ、上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、製造販売後においては、異常行動等の精神障害・神経症状の発現に関して詳細に検討ができるよう、十分な情報収集が行われる必要があり、得られた情報を踏まえて本剤投与と異常行動などの症状との関係について検討を行い、適宜、臨床現場への情報提供を行うべきと考える。

(3) 臨床的位置付け

機構は、本剤は点滴静注製剤であることから、経口又は吸入投与が困難な小児に対しても投与が可能な薬剤であり、さらに、単回投与により治療が可能であることから、より確実な投与が可能という利点があると判断した。また、オセルタミビルリン酸塩の使用が添付文書において制限されている10歳代並びにオセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物の添付文書で有効性及び安全性が確立していない旨が注意喚起されている乳児及び幼児の治療においては、本剤の使用が考慮されるものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、小児インフルエンザ感染症に対する本剤の適正使用を推進するために、関連学会と協力・連携した上で、適正使用ガイドライン等を速やかに作成し、医療現場に情報提供するよう指示したところ、申請者は了解した。

(4) 用法・用量について

機構は、「1. 有効性について」及び「2. 安全性について」の議論及び以下の「1) 小児の用法・用量を単一用法・用量とすることについて」の機構の判断から、小児に対する用法・用量を「通常、ペラミビルとして1日1回10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注する」とし、「症状に応じて連日反復投与できる」とすることは了承可能と判断した。

ただし、小児で反復投与した症例数は限られている（2日投与例：10例、3日以上投与例：0例）ことから、小児に反復投与した経験は限られている旨を医療現場に情報提供し、製造販売後には、反復投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があると判断した。

1) 小児の用法・用量を単一用法・用量とすることについて

成人では、「通常」の場合と「合併症等により重症化するおそれのある患者」の場合とで異なる用法・用量が設定されている。一方、機構は、以下の理由から、小児では「通常」の場合と「合併症等により重症化するおそれのある患者」を区別して用法・用量の設定を行うことは困難であ

ることから、重症化するおそれのある患者について別途用法・用量を設定しないことについて特段の問題はないと判断した。

- ① 小児臨床試験は、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) が世界的に大流行している中で計画され、「新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチン接種の基本方針」を踏まえて、患者背景の区別なく単一用法・用量 (10mg/kg) により試験が実施されたこと
- ② 「新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチン接種の基本方針」では、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症の重症化リスクが高い集団として、小児については1歳から小学校低学年を優先接種対象者として定めている他、さらに小学校高学年、中学生、高校生に相当する年齢の者も優先的に接種するとされていることから、小児に関しては幅広い年齢層で重症化リスクが高いとも考えられること
- ③ 平成 22 年 3 月 10 日に厚生労働省が発表した報道資料「新型インフルエンザ患者国内発生について」では、1～4 歳における重症化した症例 257 例に対し、5～9 歳及び 10～14 歳でも重症化した症例が各々 644 例及び 189 例と少なくないことを踏まえると、小児に関しては幅広い年齢層で重症例が発生し得ると考えられること

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、「なお、年齢、症状に応じて適宜減量する」との記載については、小児臨床試験では、すべての年齢層で単一用法・用量が用いられていたこと、現時点では、小児の腎機能障害患者に対する検討はなされておらず、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」においても「小児等の腎機能障害者での使用経験はない」とされていることから、機構は、減量すべき対象が明確でないため、当該記載は不要と判断した。

以上より、機構は、小児の用法・用量を以下のとおりとするよう申請者に指示した。

[用法・用量]

通常、ペラミビルとして 1 日 1 回 10mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は、1 回量として 600mg までとする。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のとおり説明した。

<重要な特定されたリスク>

白血球減少、好中球減少

<重要な潜在的リスク>

アナフィラキシー様症状、精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)

<重要な不足情報>

腎機能障害を有する患者、2 歳未満の患者に対する安全性情報、及び 3 日以上投与における安全性情報

現在実施中の、年齢を問わずハイリスク因子を有する患者を対象としたハイリスク調査において、重要な不足情報のうち、腎障害を有する患者及び 3 日以上投与された患者における安全性情

報を収集できると考える。ただし、2歳未満の患者に対する安全性情報の収集は当該調査では不十分であると考えられるため、小児に対する特定使用成績調査〔症例数：1000例³⁹（2歳未満の症例を少なくとも50例含む）、調査予定期間：1年間〕を実施する予定である。当該特定使用成績調査の調査項目は、患者の背景因子、本剤の投与（1日投与量、投与期間、反復投与された場合は必要と判断された理由、中止理由）、併用薬剤、臨床症状（病態に係る検査等、インフルエンザ症状）、インフルエンザウイルス感染症の転帰、有害事象（異常行動を含む）、臨床検査（白血球数、好中球数、好酸球数、血清クレアチニン、尿検査、その他の発現した有害事象に関連する臨床検査値）とすることを考えている。

機構は、小児の腎機能障害患者及び反復投与された患者における安全性及び有効性情報がどの程度収集可能であるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

小児における腎機能障害患者及び反復投与患者における安全性及び有効性を評価するためには、少なくとも各々10～20例程度必要と考える。ハイリスク調査で当該例数を確保するためには、以下の根拠に基づいて、小児患者を100例以上集積する必要があるため、ハイリスク因子を有する小児患者が比較的多く受診している医療機関を中心に20施設程度選定する予定である。

- ① 小児の腎機能障害患者については、「平成13年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全登録例数⁴⁰」によれば、「慢性腎疾患」の患者の割合は約11%（10096/93421例）と報告されていることから、ハイリスク調査では少なくとも100例中11例は収集可能と考える。また、「糖尿病」、「疾患や治療に伴う免疫抑制状態」等の患者にも腎機能障害の患者が含まれると考えられることから、当該調査により10～20例程度の腎機能障害患者が収集可能である。
- ② 2009/2010年シーズンの「日本におけるインフルエンザA（H1N1）の新型インフルエンザによる入院患者の概況」⁴¹において、全入院患者のうち重症化した患者は約9.3%（1648/17646例）であった。重症化した症例の他、基礎疾患が重症で免疫機能が低下した症例にも反復投与されると考えられ、当該調査では10～20例程度の反復投与患者が収集可能である。

機構は、申請者の回答を概ね了承した。ただし、小児の情報が十分に収集されなかった場合には、別途調査を計画・実施することを検討する必要があると判断した。

また、機構は、申請者の提示した調査内容に加えて、小児における新型インフルエンザウイルスA（H1N1）以外のウイルス型・亜型に対する有効性に関する情報についても情報収集する必要があると判断した。

³⁹ 症例数の設定根拠：2010年3月31日現在、厚生労働省へ報告された新型インフルエンザウイルスA（H1N1）による入院患者数は15歳未満の約14000例中1歳未満が約800例であったことから、本調査で15歳未満を1000例集積することで、1歳未満の症例のみでも50例程度集積できると推定され、2歳未満の症例を少なくとも50例集積することは十分に可能と考えられる。また、1000例の集積により、0.3%の発現率の有害事象を95%の確率で少なくとも1例検出することが可能であることから、異常行動も含めて注視している有害事象の追跡も十分に可能と考えられる。

⁴⁰ <http://www.aiiku.or.jp/aiiku/mch/syoman/syo033.pdf>

⁴¹ <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-02.html>

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。加えて、専門委員から、インフルエンザウイルスワクチン接種の有無についても調査内容に加えることが望ましいとの意見も述べられた。

機構は、製造販売後調査にてインフルエンザウイルスワクチン接種の有無についても調査すること及び小児の情報が十分に収集されなかった場合には、別途調査を計画・実施することを検討するよう指示したところ、申請者は了解した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は残余期間（平成30年1月12日まで）と判断する。

[効能・効果]

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

[用法・用量]

成人：通常、ペラミビルとして300mgを15分以上かけて単回点滴静注する。

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1日1回600mgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

小児：通常、ペラミビルとして1日1回10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は、1回量として600mgまでとする。

(下線部追加)